

Translation

Rec'd PCT/PTO

09 FEB 2005 4, 278

PCT/JP2003/001475

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GP02-1026PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/001475	International filing date (day/month/year) 13 February 2003 (13.02.2003)	Priority date (day/month/year) 12 August 2002 (12.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68, C12N 15/09, G01N 33/50		
Applicant JAPAN AS REPRESENTED BY SECRETARY OF SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☒ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) 1 disk, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Box No. I Basis of the report
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 04 February 2004 (04.02.2004)	Date of completion of this report 22 September 2004 (22.09.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/001475

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

- ☒ The international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/001475

Supplemental Box Relating to Sequence Listing

Continuation of Box No. 1, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
 - a. type of material
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ in written format
 - ☒ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☒ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
 - ☐ received by this Authority as an amendment* on _____
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

** If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".*

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/01475

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 6	YES
	Claims	1, 3-5, 7-14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: Eur. J. Clin. Pharmacol., April 2002, 58
(1), pages 11-14

Document 2: Biochim. Biophys. Acta, 28 April 1998, 1406
(3), pages 267-273

1. The inventions set forth in claims 1, 3-5 and 7-14 lack novelty and do not involve an inventive step in the light of the inventions presented in document 1 cited in the international search report.

Document 1 presents a method for detecting the drug metabolism capacity of UGTs, which includes a step for detecting mutations in the exon 5 region of the genes that code the UGTs, wherein said step specifically detects for mutations within the exon 5 region of the isoforms, which corresponds to amino acid 486 in the amino acid sequences of UGT1A1 molecules. Document 1 also presents fragments from UGT genes that include said mutation, indicates the use of said gene fragments as probes in the aforementioned detection method, and presents a detection kit for use with the aforementioned method.

Consequently, the inventions that are set forth in claims 1, 3-5 and 7-14 are considered to be the same as the inventions that are presented in document 1.

2. The invention that is set forth in claims 2 and 6 does not involve an inventive step in the light of the inventions that are presented in documents 1 and 2 cited in the international search report.

Document 2 indicates that the introduction of a mutation into the TATA box of a UGT1A1 gene causes a decrease in the expression of UGT1A1.

Therein, the introduction of a mutation into the TATA box refers to augmenting the repeating TA sequence, and the fact that the introduction of this mutation causes a decrease in the expression of UGT1A1 signifies that such mutations will have an affect upon the drug metabolization capacity of the UGTs.

Therefore, it is considered to be easy for a person skilled in the art to conceive of incorporating the detection of mutations such as a decrease in the repeating TA sequence present in the TATA box into the invention that is presented in document 1 in order to detect for a plurality of elements and thereby increase the accuracy with which the drug metabolization capacity of UGTs is detected.

In addition, document 2 indicates that mutations in the 71st and 486th amino acids in the amino acid sequence of a UGT1A1 molecule cause a significant decrease in the activity of said enzyme.

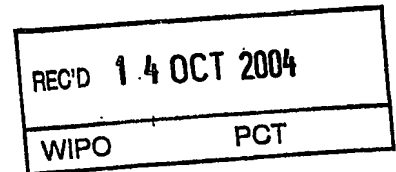
Consequently, it is considered to be easy for a person skilled in the art to conceive of detecting for mutations in the 71st amino acid in the amino acid sequence of a UGT1A1 molecule in the invention that is presented in document 1 in order to detect the activity, which is to say the drug metabolization capacity, of the UGTs.

特 許 協 力 条 約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 GP02-1026PCT		今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/01475	国際出願日 (日.月.年) 13.02.2003	優先日 (日.月.年) 12.08.2002	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C12Q1/68, C12N15/09, G01N33/50			
出願人 (氏名又は名称) 滋賀医科大学が代表する日本国			

- この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
a ☐ 附属書類は全部で ページである。
☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
b ☒ 電子媒体は全部で ディスク 1枚 (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。(実施細則第802号参照)
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- | | | |
|-------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 第I欄 | 国際予備審査報告の基礎 |
| <input type="checkbox"/> | 第II欄 | 優先権 |
| <input type="checkbox"/> | 第III欄 | 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 |
| <input type="checkbox"/> | 第IV欄 | 発明の単一性の欠如 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 第V欄 | PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 |
| <input type="checkbox"/> | 第VI欄 | ある種の引用文献 |
| <input type="checkbox"/> | 第VII欄 | 国際出願の不備 |
| <input type="checkbox"/> | 第VIII欄 | 国際出願に対する意見 |

国際予備審査の請求書を受理した日 04.02.2004	国際予備審査報告を作成した日 22.09.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4B 8931
	齊藤真由美 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査

☐ PCT規則12.4にいう国際公開

☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2、6	有 無
	請求の範囲	1、3-5、7-14	
進歩性 (IS)	請求の範囲		有 無
	請求の範囲	1-14	
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-14	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2002 Apr., 58(1), p.11-14

文献2 : Biochim. Biophys. Acta, 1998 Apr.28, 1406(3), p.267-73

1. 請求の範囲1、3-5、7-14に係る発明は、国際調査で引用された文献1に記載の発明により新規性・進歩性を有しない。

文献1には、UGTをコードする遺伝子のエクソン5領域の変異を検出する工程を含むUGTの薬剤代謝能に対する検査方法で、特にUGT1A1分子のアミノ酸配列486番目のアイソフォームのエクソン5領域の変異を検出する工程を含む方法、該変異を有するUGT遺伝子断片、前記検査方法において該遺伝子断片をプローブとして用いること、前記方法ための検査キットが記載されている。

したがって、請求の範囲1、3-5、7-14に係る発明は、文献1記載の発明と同一であると認める。

2. 請求の範囲2、6に係る発明は、国際調査で引用された文献1、2に記載の発明により進歩性を有しない。

文献2には、UGT1A1のTATAbboxにおいて変異が挿入されるとUGT1A1の発現が減少することが記載されている。

ここで、TATAbboxにおいて変異が挿入されるということは、TAの繰返し配列が増加することであり、その変異が挿入されるとUGT1A1の発現が減少するということはUGTの薬剤代謝能に影響を及ぼすことを意味する。そうすると、文献1記載の発明において、UGTの薬剤代謝能に対する検査精度を上げる目的で、複数の要素を検出しようとして、TATAbboxに存在するTA繰返し配列の減少等の変異の検出も組み合わせることは、当業者が容易に想到し得たことと認める。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付けで、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

文献2にはさらに、UGT1A1分子のアミノ酸配列71番目及び486番目の変異は該酵素活性がかなり低下することも記載されている。

そうすると、文献1記載の発明において、UGTの活性すなわち薬剤代謝能に対する検査において、UGT1A1分子のアミノ酸配列71番目の変異も検出することは、当業者が容易に想到し得たことと認める。